

Zur Wirkung des Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten
Cimetidin auf Magensekretion und Magenschleimhaut-
durchblutung des Menschen

von
Edgar Max Reim
aus
Erlangen

1979

1980 #28

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. L. Demling

Zur Wirkung des Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten
Cimetidin auf Magensekretion und Magenschleimhaut-
durchblutung des Menschen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Edgar Max Reim

aus

Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. W. Domschke

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1979

1. Einführung - Bedeutung des Themas, Zielsetzung und Umfang des Projekts

2. Zielsetzung

2.1. Zielsetzung des Projekts

2.2. Zielsetzung der Studie

2.3. Zielsetzung der Arbeit

Meinen Eltern

3.1. Zielsetzung der Studie

3.2. Zielsetzung der Arbeit

3.3. Zielsetzung der Studie

3.4. Zielsetzung der Studie

3.5. Zielsetzung der Studie

3.6. Zielsetzung der Studie

3.7. Zielsetzung der Studie

3.8. Zielsetzung der Studie

3.9. Zielsetzung der Studie

3.10. Zielsetzung der Studie

3.11. Zielsetzung der Studie

3.12. Zielsetzung der Studie

3.13. Zielsetzung der Studie

3.14. Zielsetzung der Studie

Inhaltsübersicht

1. EINLEITUNG - Entwicklung von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten und mögliche Mechanismen ihrer Wirkung
2. METHODEN
 - 2.1. Untersuchte Personen
 - 2.1.1. Probanden
 - 2.1.2. Ulcus-duodeni-Patienten
 - 2.2. Messung der Magenschleimhautdurchblutung
 - 2.2.1. Prinzip der Thermosonde
 - 2.2.2. Eichung
 - 2.2.3. Legen der Sonde
 - 2.2.4. Auswertung mit Hilfe der Eichkurve
 - 2.3. Magensekretionsanalyse
 - 2.3.1. Beschreibung der Sonde und Legen derselben
 - 2.3.2. Versuchshergang
 - 2.3.2.1. Basalbedingungen für Probanden
 - 2.3.2.2. Stimulationsbedingungen für Probanden
 - 2.3.2.3. Basalbedingungen für Ulcus-duodeni-Patienten
 - 2.3.2.4. Stimulationsbedingungen für Ulcus-duodeni-Patienten
 - 2.3.3. Analytische Methoden
 - 2.3.3.1. Aziditätsbestimmung
 - 2.3.3.2. Pepsinaktivitätsbestimmung

2.3.3.3. Phenolrotbestimmung

2.4. Statistische Analyse

2.5. Reagentien und Geräte

2.5.1. Reagentien

2.5.2. Geräte

3. ERGEBNISSE

Wirkung von Cimetidin auf die Magensekretion und
Magenschleimhautdurchblutung von

3.1. Probanden unter Basalbedingungen

3.2. Probanden unter Stimulationsbedingungen

3.3. Ulcus-duodeni-Patienten unter Basalbedingungen

3.4. Ulcus-duodeni-Patienten unter Stimulationsbedin-
gungen

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. DANK

7. LITERATURVERZEICHNIS

8. LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG - Entwicklung von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten und mögliche Mechanismen ihrer Wirkung

Histamin ist das biogene Amin der Aminosäure L-Histidin, aus dem es einmal unter Wirkung einer unspezifischen L-Aminosäure-Decarboxylase oder der spezifischen Histidin-Decarboxylase entstehen kann (21). Durch Histamin wird ein Teil der glatten Muskulatur direkt erregt, so daß z.B. die Bronchial-, die Darm- und die Uterusmuskulatur mit einer Kontraktion reagieren. Die Gefäßmuskulatur erschlafft dagegen in vitro, die Kapillaren werden erweitert und deren Permeabilität wird gesteigert. Die Drüsen in der Magenschleimhaut werden durch Histamin zu einer Sekretionssteigerung angeregt (66), für welche eine Dosis-Wirkungs-Kurve aufgestellt werden konnte (3). Die Kontrolle der Magensäuresekretion wird traditionsgemäß in drei Phasen eingeteilt:

- 1) Der Ausdruck "kephalische Phase" bezieht sich auf die Reizung der Magensäuresekretion durch Stimuli, die vom Gehirn ausgehen oder durch Agentien, die auf das Zentralnervensystem, den Nervus vagus und entsprechende cholinerge Rezeptoren wirken.
- 2) Die gastrische Phase umfaßt die Wirkungen von Gastrin und von intrinsischen cholinergen Reflexen, während
- 3) die intestinale Phase aus den Wirkungen von Sekretin und anderen Darmhormonen besteht (98).

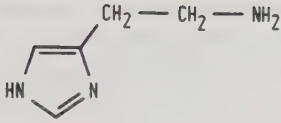
Die Frage, ob Histamin eine Mediatorfunktion bei einigen oder bei allen Arten der Magensekretionsstimulation innehat, hat das Interesse von Gastroenterologen und Physiologen hervorgerufen, seit dies zuerst von Mac Intosh 1938 (69) diskutiert wurde. Nach Ansicht einiger Gastroenterologen spielt Histamin die Rolle eines "final common mediator" (29) aller Modalitäten von Magensäuresekretion (63).

Die Tatsache, daß die bislang üblichen Antihistaminika wie Pheniramin (Abb. 1) die Stimulation der Magensäuresekretion nicht zu blockieren vermögen, führte dazu, daß zwischen Histamin- H_1 - und Histamin- H_2 -Rezeptoren unterschieden wird (6).

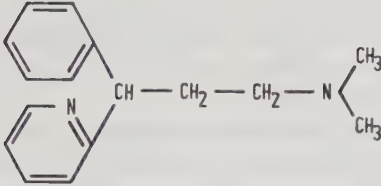
Burimamid heißt eine neu synthetisierte Substanz, welche die sowohl durch Histamin wie auch durch Pentagastrin stimulierte Magensäuresekretion bei verschiedenen Tieren und auch beim Menschen zu hemmen vermag und somit den ersten Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten darstellt (12). Im Vergleich zum Histamin ist die Seitenkette um zwei Methylen-Gruppen verlängert, und als zusätzlicher Substituent befindet sich eine Methylthioharnstoff-Gruppe am Stickstoff (Abb. 1). Nachteil dieser Neuentwicklung ist jedoch, daß sie parenteral appliziert werden muß. Außerdem werden als mögliche Nebenwirkungen ein leichter Anstieg der Pulsfrequenz und des systolischen Blutdrucks registriert (99).

Eine Weiterentwicklung stellt das Metiamid (Abb. 1) dar. Anstelle einer Methylen-Gruppe ist hier eine Thioäther-Brücke eingebaut und außerdem eine zusätzliche Methyl-Gruppe am Imidazol-Ring, was eine bessere intestinale Resorption bedingt und eine größere orale Wirksamkeit hervorruft (13). Dieses Medikament induziert eine wirkungsvolle Hemmung der auf verschiedenste Art und Weise angeregten Magensekretion beim Menschen und bei Tieren, jedoch verbietet sich der weitere Einsatz dieser Substanz, seit einige Fälle von (reversibler) Agranulozytose beschrieben wurden (42), was auf den Thioharnstoff-Anteil des Moleküls zurückgeführt wurde.

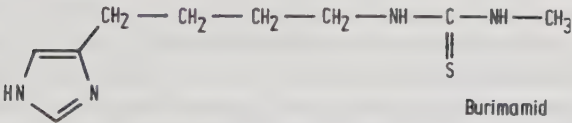
Beim Cimetidin, der neuesten Fortentwicklung, ist deshalb der Thioharnstoff durch eine Zyanguanidin-Gruppe ersetzt (Abb. 1) (20).



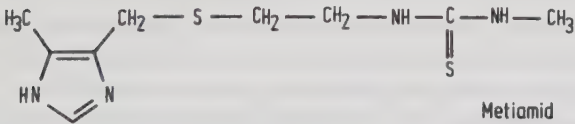
Histamin



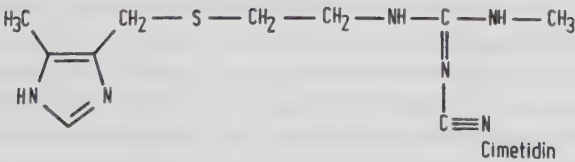
Pheniramin



Burimamid



Metiamid



Cimetidin

Abb. 1: Strukturformeln von Histamin, dem Histamin- H_1 -Rezeptor-Antagonisten Pheniramin und den Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Burimamid, Metiamid und Cimetidin.

Insgesamt läßt sich sagen, daß bei den H_2 -Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zum Histamin-Molekül die Seitenkette modifiziert ist und daß offenbar der intakte Imidazol-Ring für die Affinität zum H_2 -Rezeptor besonders wichtig ist. Dagegen ist -wie die Strukturformel eines Histamin- H_1 -Rezeptor-Antagonisten zeigt (Abb. 1)- die nahezu unveränderte Seitenkette für die Reaktion mit dem H_1 -Rezeptor wichtig (39).

Tabelle 1 zeigt, welche Histaminwirkungen nach derzeitigem Stand der Forschung über H_1 - bzw. H_2 -Rezeptoren realisiert werden (39).

Der zuletzt entwickelte H_2 -Rezeptor-Antagonist Cimetidin wurde bereits in vielen Versuchen bei gesunden Probanden getestet: Sowohl die durch Histamin wie die durch Pentagastrin stimulierte Magensäuresekretion wird gehemmt (22). Ebenso ist ein Rückgang der Magenazidität, gemessen durch die Methode der intragastralen Titration über 24 Stunden, nachgewiesen (79). Bei der Untersuchung der durch eine Mahlzeit stimulierten Magensäuresekretion und der Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Cimetidin zeigt sich, daß dessen Konzentration im Blut signifikant ($p < 0,01$) mit der prozentualen Hemmung des Säureoutputs korreliert (80). Die Magenentleerung wird offenbar nicht beeinflußt (73). Auch die vagal induzierte Magensäuresekretion als Antwort auf eine Insulininfusion von 0,03 E/kg/h wird durch Infusion von Cimetidin vermindert (27). Selbst der Magensäureoutput, stimuliert durch Coffein, ein Methyl-Xanthin und Phosphodiesterasehemmer und damit ein den intrazellulären c-AMP-Spiegel steigerndes Agens, wird offensichtlich beim Menschen im Gegensatz zu verschiedenen Tieren durch Gabe von Cimetidin signifikant herabgesetzt (25). Eine spezielle Untersuchung der Menge sezernierter Magensäure auf steigende Dosen von Histamin hin und in Kombination mit Cimetidin zeigt, daß ein kompetitiver Antagonismus vorliegt (2).

Tab. 1: Histamin-Wirkungen, die über Histamin-H₁- bzw. -H₂-Rezeptoren realisiert werden.

Histamin-Wirkung über	
H ₁ -Rezeptoren	H ₂ -Rezeptoren
Kontraktion des terminalen Ileums (Meerschweinchen)	Magensekretion (anästhesierte Ratte)
Kontraktion des Magenkorpus (anästhesierte Ratte)	Kontraktion des rechten Atriums (Meerschweinchen)
	Kontraktion des Rattenuterus

Eine andere Reihe von Experimenten mit steigenden Dosen von Cimetidin bei konstanter Stimulation mit Pentagastrin bzw. wachsenden Dosen von Pentagastrin allein oder in Kombination mit dem Medikament führt zu dem Schluß, daß es sich hierbei um einen Mischtyp von kompetitiver und nicht-kompetitiver Hemmung handelt. Der Pepsinoutput wird dabei offenbar weniger inhibiert (1). Die Wirkung von Cimetidin auf den Druck des unteren Ösophagus sphinkters wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beschrieben. Einmal kann keine signifikante Veränderung des Ruhedruckes (43) oder der Antwort auf eine Bolusinjektion von Pentagastrin (75) nachgewiesen werden, andererseits wird von einer Erhöhung des Ruhedruckes und einer supraadditiven Wirkung zu Pentagastrin berichtet (86), in keinem Fall jedoch ein verminderter Tonus festgestellt. Auch die Sekretion von intrinsic factor auf Pentagastrin hin wird nicht verändert (24).

Bei Patienten mit Duodenalulcera erweist sich Cimetidin ebenfalls als wirkungsvoll:

So sinkt die Azidität des Magensaftes, gemessen über 24 Stunden, bei Ulcus-duodeni-Patienten signifikant ($p < 0,05$) (78), vor allem nachts (53), wobei die Hälfte der Proben

anazid ist (81). Die Stimulation der Säuresekretion durch eine Mahlzeit läßt sich, wie dies die Methode der intra-gastralen Titration zeigt, herabsetzen, die Magenentleerung wird dabei nicht beeinträchtigt (83), ebenso wenig die Pankreasfunktion (Lipase- und Trypsinoutput) und die Menge von ins Duodenum sezernierten Gallensalzen (68). Auch die Wirkung von Sekretin und Cholezystokinin auf das Pankreas wird durch Cimetidin-Gabe nicht signifikant verändert (44). Die titrierbare Säure, die nach einem Essen ins Duodenum gelangt, ist signifikant ($p < 0,01$) geringer als unter Kontrollbedingungen und vergleichbar derjenigen nach Gabe eines Antacidum (32). Ferner wird Cimetidin bei oraler Gabe gut resorbiert. Ein Vergleich zwischen der Einnahme mit und ohne Essen ergibt, daß es sinnvoll erscheint, Cimetidin mit einer Mahlzeit zu verabreichen, was sich in einer längeren und kontinuierlicheren Bioverfügbarkeit äußert (19). Auch nach drei Monate langer Behandlung ist die Bioverfügbarkeit noch sehr ähnlich, es wird keine Akkumulation bei einer Halbwertszeit von ca. zwei Stunden beobachtet (18). Die Heilungsrate von Duodenalulcera ist signifikant größer ($p < 0,0005$), die schmerzfreien Tage und Nächte sind häufiger ($p < 0,01$) und der Antacidakonsum geringer ($p < 0,0005$) (47, 51). Die endoskopische Vermessung von Duodenalulcera ergibt, daß die Halbwertszeit der Ulkusheilung unter Cimetidin-Medikation etwa sechs Tage, mit Placebo jedoch ca. 20 Tage beträgt ($p < 0,0005$). Basale und Pentagastrin-stimulierte gastrale Sekretion von Säure, Protein, Pepsin und N-Acetylneuraminsäurehaltigen Glykoproteinen werden durch Cimetidin- oder Placebo-Gabe nicht signifikant verändert, ebenso wenig die pankreatische Bicarbonat- und Enzym-Produktion (40). Nach 6wöchiger oraler Gabe tritt weder ein Rebound-Effekt noch Toleranz gegenüber Cimetidin auf (2). Die Verabreichung über ein Jahr führt nach drei Monaten zu einer Reduzierung des PAO (peak acid output), der für den Rest des Jahres

etwa gleich bleibt. Da sich der PAO auch bei supramaximaler Histamin-Gabe nicht weiter steigern läßt, wird eine Reduktion der aktuellen Parietalzellmasse angenommen (92,93). Cimetidin vor dem Zubettgehen über Wochen bis Monate eingenommen, stellt eine sichere und wirksame Langzeitprophylaxe gegen ein Rezidiv eines Duodenalulkus dar (15, 48). Auch bei Patienten mit Magenulcera ist die Behandlung mit Cimetidin von Nutzen:

Ein Vergleich der Heilungsrate mit Carbenoxolon ergibt, daß Cimetidin wenigstens genauso effektiv ist bei weniger Nebenwirkungen (95). Gegenüber Placebo ist die Heilung signifikant größer ($p < 0,002$) bei mehr schmerzfreien Tagen und geringerem Antacida-Verbrauch (82). In einer anderen Studie, in der keine Signifikanz bei den Heilungsraten erreicht wird, wird dennoch darauf hingewiesen, daß die hohe Heilungsrate bei Cimetidin-behandelten Patienten auf die Nützlichkeit des Medikamentes hinweist (28). Beim präpylorischen wie beim Duodenalulkus führt es zu einer signifikanten Senkung von BAO, MAO und PAO ($p < 0,005$), und die Heilungsrate ist größer ($p < 0,01$) gegenüber Placebo (16).

Rattenexperimente zeigen, daß die Häufigkeit von Magenschleimhauterosionen, hervorgerufen durch Aspirin, unter Cimetidin abnimmt ($p < 0,01$) (26).

Im Laufe der Zeit sind einige Nebenwirkungen des Cimetidin bekanntgeworden. Vereinzelt wurde von einem leichten Anstieg der Kreatinin-Konzentration im Plasma berichtet (14, 51, 71), wobei der mittlere Spiegel jedoch im Normbereich blieb (52). Gelegentlich wurde eine erhöhte Transaminaseaktivität im Serum festgestellt (17), vor allem bei der höheren Dosierung von 1,6 g/Tag (14). In manchen Fällen konnte ein makulopapulöser Hautausschlag beobachtet werden (51, 52). Nach versehentlicher Dosisverdoppelung traten bei einem Patienten Schmerzen im Nacken, Schwitzen, Gesichtsröte und Verwirrtheit auf (50). Letztere zeigte sich auch bei anderen älteren Patienten mit einer möglicherweise be-

stehenden Niereninsuffizienz (33, 46, 72, 85), aber auch bei einem jüngeren Menschen, allerdings nach einer einmaligen Dosierung von 12 g (74). Erbrechen, was zum Absetzen von Cimetidin führte, und sich daraufhin entwickelnde Schmerzen in Schulter, Nacken und Kopf, konjunktivale Suffusion und Photophobie (54) könnten jedoch auf ein neurologisches Problem wie kleine Subarachnoidalblutung oder Migräne hindeuten (8). Bei einem anderen Patienten entwickelten sich nach Einnahme von Cimetidin mit dem Essen eine halbe Stunde später zentrale Brustschmerzen. Trotz Beibehaltung der gleichen Dosis legten sich diese von selbst gegen Ende des Untersuchungszeitraumes (17). Diarrhoe und Kolondilatation wurden bei drei Patienten mit Verbrennungen mit Cimetidin in Verbindung gebracht (97). In vereinzelten Fällen wurde von Gynäkomastie und Galaktorrhoe nach Cimetidin-Gabe berichtet, was dem nach der Behandlung erhöhten Prolaktin-Spiegel zugeschrieben wird (9, 34). Tatsächlich führte eine Cimetidin-Injektion zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg des Plasma-Prolaktins in einem Experiment mit gesunden Männern (30). In einem Fall ist eine vorübergehende Neutropenie beschrieben, die jedoch nicht auf Knochenmarksdepression -wie beim Metiamid-, sondern auf möglicherweise gesteigerten Abbau der Granulozyten zurückgeführt wird (96). Andererseits hat sich unter Cimetidin eine durch Metiamid hervorgerufene Agranulozytose als reversibel erwiesen (23). Man wird diese Nebenwirkungen weiter im Auge behalten müssen, insbesondere wird man bei Niereninsuffizienz die Dosis zu reduzieren haben.

Der Wirkungsmechanismus der Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen: Die nachgewiesene Hemmwirkung auf die Magensäuresekretion ließe sich einmal durch Senkung des Serumgastrin-Spiegels erklären. Tatsächlich bleibt der Gastrin-Spiegel gegenüber Kontrollversuchen jedoch entweder unverändert, oder aber er steigt sogar mäßiggradig an (27, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 83).

Andererseits könnte die niedrige Menge sezernierter Magensäure auch von einer vermehrten H^+ -Ionen-Rückdiffusion bei Defekt der Magenschleimhaut-Barriere (31), herrühren. Versuche am Hund schließen dies jedoch aus (60). Die Potentialdifferenz der Magenschleimhaut korreliert mit Integritätsänderungen der menschlichen Magenschleimhaut-Barriere. Das Steigen der Potentialdifferenz unter oraler Gabe von Cimetidin, was einem protektiven Effekt auf die Magenschleimhaut-Barriere entspräche (56), kann als Ergebnis der Hemmung der H^+ -Ionen-Sekretion gedeutet werden (65). Ferner ist für Metiamid in Versuchen an Ratten nachgewiesen, daß es in geringer Dosierung, die die Magensäuresekretion meist vollständig hemmt, fähig ist, die Histidin-Dekarboxylase-Aktivität in der Magenschleimhaut zu blockieren. Außerdem ist die Bildung von Methyl-Histamin, einem Histamin-Abbauprodukt, in einem Homogenat von Meerschweinchenmagenschleimhaut durch Cimetidin erhöht (70). Beim Patienten mit Duodenalulcus tritt eine verstärkte Ausscheidung von 1,4-Methyl-Histamin, einem inaktiven Metaboliten, und eine verminderte Histamin-Ausscheidung im 24-h-Urin (jeweils $p < 0,05$) auf (91). Durch diese Mechanismen stünde der Magenschleimhaut weniger Histamin zur Verfügung.

Die Magensekretion scheint aber auch in einem bestimmten Verhältnis zur Magendurchblutung zu stehen (57). Die Magenschleimhautdurchblutung spielt eine permissive Rolle bei der Magensekretion, welche einen angemessenen Blutfluß zur normalen Sekretionsaktivität benötigt (65). Eine direkte Beziehung zwischen Magensekretion und Gewebedurchblutung wurde bei verschiedenen Spezies durch jüngste Forschungsarbeiten gezeigt, was die Annahme verstärkt, daß Abnahmen der Sekretionsraten von Durchblutungsabnahmen begleitet werden (67). Damit nicht in Übereinstimmung ist, daß in in-vitro-Versuchen isolierte Magenmukosa auf einen angemessenen Reiz hin sezerniert und andererseits z.B. Katecholamine (Sekretionshemmer) die Magendurchblutung steigern können (59).

Heute wird angenommen, daß die Hemmwirkung der H_2 -Antagonisten auf die durch verschiedene Stimuli angeregte Magensekretion dadurch zustandekommt, daß Histamin seine "final common mediator"-Funktion an der Belegzelle nicht erfüllen kann. Es ist denkbar, daß die H_2 -Antagonisten durch Besetzung der Histamin-Rezeptoren das Histamin nicht zur Wirkung kommen lassen (kompetitive Hemmung) (41).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit Cimetidin neben seiner Wirkung auf die Magensekretion auch die Magenschleimhautdurchblutung beeinflußt und wie dabei Sekretion und Durchblutung zueinander in Beziehung stehen.

2. METHODEN

2.1. Untersuchte Personen

2.1.1. Probanden

Neun gesunde Probanden stellten sich für die Untersuchungen dieser Arbeit zur Verfügung, acht Personen waren männlichen, eine weiblichen Geschlechtes. Das Durchschnittsalter betrug 24 Jahre, der Bereich erstreckte sich von 21 bis 31 Jahren. Als durchschnittliches Körpergewicht wurden 72 kg ermittelt bei einem Bereich von 60 bis 82 kg.

2.1.2. Ulcus-duodeni-Patienten

Ebenso wie die Probanden wurden sechs Ulcus-duodeni-Patienten untersucht, deren Ulzera vorher endoskopisch gesichert worden waren. Alle Patienten waren männlichen Geschlechtes. Ihr mittleres Alter betrug 42 Jahre, wobei der Jüngste 21 und der Älteste 56 Jahre alt war. Das Körpergewicht differierte zwischen 60 und 101 kg mit einem Durchschnitt von 82 kg.

Patienten wie auch Probanden gaben vorher ihre Einwilligung zu den durchzuführenden Untersuchungen.

2.2. Messung der Magenschleimhautdurchblutung

2.2.1. Prinzip der Thermosonde

Strömungsmessungen unter Ausnutzung des Wärmetransportes sind schon seit langem in der physikalischen Technik bekannt. Auch die Medizin bedient sich im Laufe der Zeit dieser Technik. Für die Messung der Durchblutung bieten die thermischen Verfahren den großen Vorteil, daß sie keine größeren Eingriffe in den natürlichen Strömungsablauf erfordern. So kann man ohne jede Präparation eine entsprechend dimensionierte Wärmequelle auf eine Gewebeoberfläche auflegen oder wie in diesem Fall nach oraler Aufnahme sich an der Magenschleimhaut festsaugen lassen. Die Durchblutungsmessung beruht nun auf folgendem Prinzip:

Befindet sich in einem ausgedehnten homogenen Medium ein Körper von höherer Temperatur, so strömt von diesem Wärme in das Medium ab. Im stationären Zustand drückt sich die Größe des Wärmestromes Q_1 in der Temperaturdifferenz ϑ zwischen dem Körper und einem Vergleichspunkt im Medium aus und ist abhängig von der Wärmeleitzahl λ des Mediums und von einer Konstanten k_1 , die durch die Geometrie der Anordnung bestimmt ist.

$$Q_1 = k_1 \cdot \vartheta \cdot \lambda \quad (1)$$

Die Wärmeleitzahl λ ist durch diejenige Wärmemenge (cal) gekennzeichnet, die bei der Einheit des Temperaturgefälles ($^{\circ}\text{C}/\text{cm}$) durch eine Querschnittseinheit (cm^2) pro Zeiteinheit (sec) fließt. Die Dimension von λ ist demnach

$$\frac{\text{cal} \cdot \text{cm}}{\text{cm}^2 \cdot \text{sec} \cdot ^{\circ}\text{C}} = \frac{\text{cal}}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot ^{\circ}\text{C}}$$

Wird die stationäre Heizung des Körpers durch elektrische Energiezufuhr bewirkt, so errechnet sich die in der Zeit-

einheit gebildete Wärme Q_2 als Produkt aus elektrischer Leistung $R \cdot I^2$ und elektrischem Wärmeäquivalent k_2 :

$$Q_2 = k_2 \cdot R \cdot I^2 \quad (2)$$

R = elektrischer Widerstand der Heizquelle

I = elektrische Stromstärke

Im stationären Zustand sind Q_1 und Q_2 gleichgroß. Es gilt folgende Gleichung:

$$k_2 \cdot R \cdot I^2 = k_1 \cdot \vartheta \cdot \lambda \quad (3)$$

oder

$$\lambda = \frac{k_2 \cdot R \cdot I^2}{k_1 \cdot \vartheta} \quad (4)$$

(45).

Realisieren läßt sich die Messung von λ der Magenschleimhaut nun durch die Entwicklung der sogenannten Thermosonde: Die zwei Lötstellen eines Thermoelementes (zwei Meßklötzchen aus Kupfer, verbunden durch einen Konstantandraht) werden mit der Magenschleimhaut in Kontakt gebracht. Die eine Lötstelle wird mit konstantem Gleichstrom über eine isolierte Heizwicklung aufgeheizt, worauf sich dort gegenüber der ungeheizten Lötstelle eine Übertemperatur bildet, die von der Größe des Wärmeabstromes abhängig ist. Dieser nimmt bei Besserung der Wärmescheinleitfähigkeit des unter der geheizten Lötstelle liegenden Gewebes zu, bei geringerer Wärmescheinleitfähigkeit dagegen ab. Änderungen der Wärmescheinleitfähigkeit des lebenden Gewebes stellen eine Funktion der Durchblutung dar. Auf diese Weise ändert sich die Temperaturdifferenz zwischen der aufgeheizten und der nicht geheizten Lötstelle in Abhängigkeit von der Durchströmung der Magen-

schleimhaut. Die jeweilige Temperaturdifferenz zwischen beiden Lötstellen kann als Thermospannung kontinuierlich registriert werden. Änderungen der Thermospannung sind daher der Ausdruck von Durchblutungsänderungen des unter dem Meßkopf liegenden Schleimhautbezirkes. Schwankungen der Körpertemperatur gehen nicht in das Meßergebnis ein, da sie beide Lötstellen betreffen. Dieser Meßkopf wird nun in einem an der Unterseite offenen Plastikgehäuse befestigt, in dessen Seite ein Silikonschlauch mündet, worin die beiden Heizdrähte und die beiden Drähte zur Messung der Thermospannung verlaufen. Ein Unterdruck in diesem Schlauch bewirkt ein Festsaugen an der Magenschleimhaut (Abb. 2) (35).

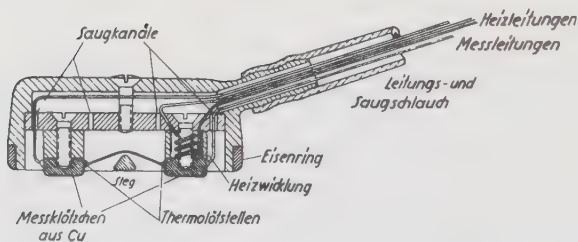


Abb. 2: Strömungsempfindlicher Meßkopf zur kontinuierlichen Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut. Die Konstruktionszeichnung beträgt das ca. 0,8 fache der natürlichen Größe.

Angeschlossen werden die Drähte der Thermosonde an einen Fluvographen der Firma Hartmann & Braun AG, Frankfurt/M. (Abb. 3). Dieses Gerät ist speziell an die Erfordernisse beim Betrieb eines Instrumentes zur Wärmeleitmessung angepaßt. Es besteht deshalb aus einer Stromversorgungseinheit, die einen gut stabilisierten steuerbaren Heizstrom und zugleich definierte Gleichspannungen zur Kompensation der Thermospannung im Meßkreis liefert und einer Registriereinrichtung für kleine Gleichspannungen (45). Als maximale Registrierempfindlichkeit haben sich $100\mu\text{V}/10\text{cm}$ Gesamtanzeigebereich bewährt. An einem Bereichsschalter sind fünf Schaltstellungen wählbar:

1. Vorheizung:

Mit Inbetriebnahme des Gerätes könnten sich durch Erwärmung Änderungen der Widerstände ergeben. Deshalb wird bereits am Vorabend jeder Messung in dieser Schaltstellung am Anzeigegerät ein Heizstrom von 21,5 mA mittels Potentiometer eingestellt. Der Heizstrom fließt dabei jedoch über einen Ersatzwiderstand, die Thermosonde ist noch nicht angeschlossen.

2. Vorkompensation:

Diese Schaltstellung unterscheidet sich von der ersten nur dadurch, daß das Anzeigeinstrument nun in den Kompensationsstromkreis geschaltet ist, der Meßeingang bleibt weiter kurzgeschlossen.

3. Null:

Mit dieser Schalterstellung beginnt die eigentliche Messung. Die Drähte der Thermosonde müssen jetzt am Meßeingang angeschlossen sein. Der Heizstrom fließt zwar noch weiterhin über den Ersatzwiderstand, das Meßsystem des Elementes ist jedoch eingeschaltet und die Temperaturdifferenz der beiden Thermoelementlötstellen kann bei

ungeheiztem Meßfühler bestimmt werden. Dazu stellt man mit Hilfe des Kompensationspotentiometers einen konstanten Ausschlag am Schreibgerät ein. In unserem Fall wird ein mittlerer Ausschlag von 50 Skt. (Anzeigebereich von 0 - 100 Skt.) gewählt, damit möglicher Durchblutungsanstieg oder -abfall unter Einfluß von Cimetidin registriert werden kann. Die Registriergeschwindigkeit beträgt 0,5 cm/min. Der nun am Anzeigegerät ablesbare Temperaturgradient in $^{\circ}\text{C}$ wird auf der Kurve notiert.

4. Heizung:

Jetzt erst wird eine Lötstelle aufgeheizt, der Heizstrom wird auf 21,5 mA nachgeregelt.

5. Kompensation:

Nach einigen Minuten erreicht die Schreibanzeige einen konstanten Ausschlag. Durch Drehen am Kompensationspotentiometer wird der Schreiber wieder in die Position 50 Skt. gebracht. Die Kompensationstemperatur wird auf dem Anzeigegerät in $^{\circ}\text{C}$ abgelesen und auf der Kurve notiert.

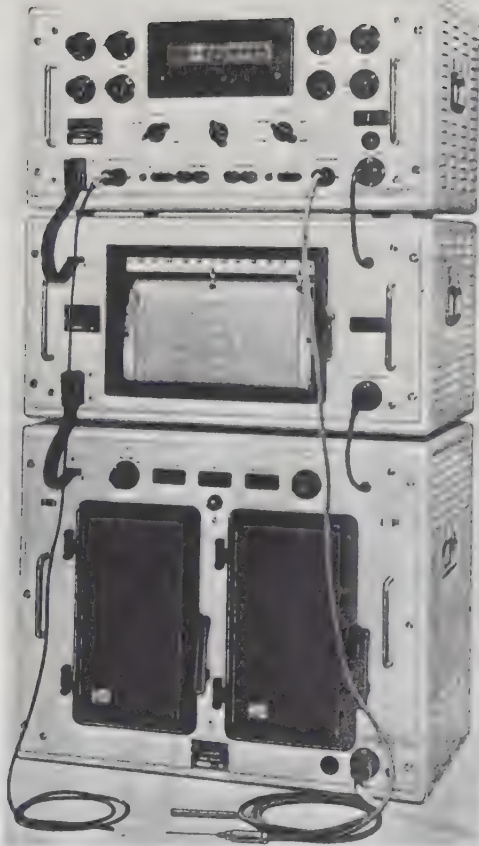


Abb. 3: Fluvograph zur gleichzeitigen Messung mit zwei Wärmeleitfühlern. Oben: Netzanschlußgerät (Grundgerät) zur Stromversorgung und Kompensation. Mitte: Doppellinienschreiber (Registriergerät). Unten: Zugehöriger Verstärkerteil.

2.2.2. Eichung

Vor der Durchblutungsmessung muß jedoch jede Sonde zuerst noch geeicht werden. Gleichung (4) des vorausgegangenen Abschnittes kann noch weiter vereinfacht werden durch Zusammenfassung sämtlicher Konstanten. In unserem Fall ist auch der Heizstrom mit 21,5 mA konstant, so daß man folgende Beziehung erhält:

$$\lambda = K \cdot \frac{1}{\delta}$$

Durch Zubereitung von Gelatine-Graphit-Gemischen, die im Wärmeschränk zu homogenen Massen verarbeitet und anschließend abgekühlt werden und deren Wärmeleitfähigkeit bekannt ist, läßt sich bei Messung der jeweiligen Gradienten und der zugehörigen Kompensationstemperatur eine Eichkurve (Abb. 4) erstellen. Diese wurde nach Messung bei vier verschiedenen Eichgemischen nach Tabelle 2 festgelegt.

2.2.3. Legen der Thermo-sonde

Alle untersuchten Personen waren nüchtern und hatten auch keine Medikamente erhalten. Zuerst wurde die Rachenschleimhaut mit einigen Stößen aus einer Gingicain[®]-Spraydose anästhesiert. Nachdem ein pelziges Gefühl angegeben wurde, wurde die Sonde während des Schluckvorganges bis etwa 50 cm aboral geschoben. Anschließend wurde mit einem Bildverstärker-Röntgenapparat die Sondenlage kontrolliert und gegebenenfalls so korrigiert, daß sie sich im Magenkorpusbereich befand. Das äußere Ende wurde mit Pflasterstreifen in dieser Position im Mundwinkel fixiert.

Fortsetzung der Beschreibung siehe 2.3.1..

Sondeneichung

Eichprotokoll vom Januar 1977

Sonde: C

Heizstrom $I = 21,5 \text{ mA}$

Meßstelle: 1

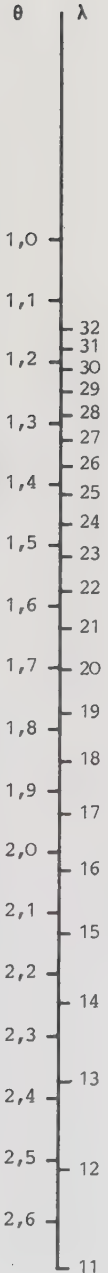
Meßbereich $U = 100 \text{ } \mu\text{V}$

λ	Komp.Temp.	Temp.Grad.	θ
12,0	2,90	0,40	2,50
15,0	2,43	0,22	2,21
18,3	2,04	0,29	1,75
25,6	1,62	0,21	1,41

$$k = 9.12 \text{ cal cm}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ A}^{-2} \quad b = 42.16$$

$$\lambda_a = 4.75 \cdot 10^{-4} \text{ cal cm}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ grd}^{-1} \quad s_{y.x} = .93$$

Abb. 4: Eichkurve der Thermosonde.



2.2.4. Auswertung der Durchblutungsmessung mit Hilfe der Eichkurve

Der in Stellung Null notierte Temperaturgradient zwischen den beiden Lötstellen des Thermoelementes wurde nun von der in Kompensationsstellung vermerkten Temperatur zu Beginn der Messungen abgezogen. Diese Temperaturdifferenz suchte man dann in der Skala ϑ der Eichkurve auf als Ausgangspunkt und konnte rechts daneben die dazugehörige Wärmeleitzahl λ in $10^{-4} \frac{\text{cal}}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot ^\circ\text{C}}$ ablesen. Der Maßstab der Skala ϑ war vorher so gewählt worden, daß der Ausschlag auf der geschriebenen Kurve genau so groß wie die Änderung der Kompensationstemperatur war. Schlug nun beispielsweise die Schreibfeder von der Ausgangslinie von 50 Skt. 2 cm nach oben aus als Ausdruck einer erhöhten Wärmescheinleitfähigkeit, so mußte man in der ϑ -Skala ebenfalls 2 cm nach oben abtragen und konnte so das aktuelle λ ablesen.

Tab. 2: Zusammensetzung der Eichgemische
für die Thermosonde.

Wärmeleit- zahl in $10^{-4} \frac{\text{cal}}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot ^\circ\text{C}}$	Gelatine-Graphit-Gemisch
12,0	10,0 g Gelatine + Aqua dest.ad 100,0 g
15,0	9,5 g Gelatine + 5,0 g Graphit + A.dest.ad 100,0 g
18,3	9,0 g Gelatine + 10,0 g Graphit + A.dest.ad 100,0 g
25,6	8,0 g Gelatine + 20,0 g Graphit + A.dest.ad 100,0 g

2.3. Magensekretionsanalyse

2.3.1. Beschreibung der Magensonde und Legen derselben

Zur Aspiration des Mageninhaltes wurde ein Polyvinylschlauch von 90 cm Länge und 6 mm Durchmesser verwendet. Um während des gesamten Versuches Phenolrotlösung instillieren zu können, wurde ein Polyvinylkatheter von 1 mm Durchmesser außen am Magenschlauch mit Pflasterstreifen so befestigt, daß das Ende des Katheters 10 cm vom obersten Loch und damit 20 cm vom Ende des Aspirationsschlauches entfernt war. Zur Versteifung der Magensonde beim Schieben wurde ein mit Teflon beschichteter Draht vor dem Legen der Sonde in deren Lumen eingeführt. Nachdem die Thermosonde sich in richtiger Position befand (siehe 2.2.3.), wurde der Magenschlauch auf ähnliche Art geschoben. Dessen Lage wurde ebenfalls mittels Bildverstärker überprüft und eventuell so korrigiert, daß das untere Ende bis ins Antrum reichte. Diese Position wurde auch mit Pflasterstreifen an der Wange fixiert. Die zu untersuchende Person wurde nun aufgefordert, sich in Linksseitenlage auf eine Untersuchungsliege zu legen. Anschließend wurde das äußere Ende der Thermosonde mit einem Biomaten verbunden und ein Unterdruck hergestellt. Wenn die aspirierte Magenflüssigkeitssäule im Saugschlauch der Thermosonde zum Stillstand kam und ein gleichbleibender Unterdruck angezeigt wurde, war das ein Zeichen für guten Kontakt zur Magenschleimhaut an der großen Krümmung im Korpusbereich. Nach Anschluß der vier Drähte, die zum Thermo-element führten, wurde der Magenschlauch an einen Gastromaten angeschlossen und mit der Aspiration von Magensaft (76) in der Weise begonnen, daß nach jeweils zwei Minuten Unterdruck von 100 bis 200 mm WS zwei Minuten Pause eingelegt wurden. Nach 13 Minuten wurde zwei Minuten lang entleert. Der hier gewonnene Mageninhalt wurde bis zum eigentlichen Beginn der Untersuchung verworfen. In der Zwischenzeit war der Temperaturgradient bestimmt und eine etwa konstante Ausgangslinie mit dazugehöriger Kompensationstemperatur notiert worden.

2.3.2. Versuchshergang

2.3.2.1. Basalbedingungen für Probanden

Der Versuchsperson wurde in der Ellenbeuge eine Infusion mit 0,9 % NaCl-Lösung angelegt, die mit 30 ml/h durch einen Perfusor infundiert wurde. Gleichzeitig wurde der Gastromat entleert und sein Inhalt verworfen, ein weiterer Perfusor eingeschaltet, der die Phenolrot-Lösung (40 mg ad 100 ml Aqua bidest.) als Markersubstanz für etwaige Volumenverluste durch den dünnen Polyvinylkatheter mit 60 ml/h instillierte, und dieser Zeitpunkt auf der geschriebenen Kurve als Versuchsbeginn notiert. Nach jeweils 15 Minuten wurde der aspirierte Magensaft in einem Meßzylinder aufgefangen. Nach vier Perioden (= 60 Minuten) wurde die Kochsalzinfusion gestoppt und durch 100 mg Cimetidin ad 30 ml 0,9 % NaCl ersetzt. Dieser Zeitpunkt wurde zur Kontrolle von Schreib- und Infusionsgeschwindigkeit und Periodendauer der Aspirationsfraktionen ebenfalls auf der Kurve vermerkt. Alle Geräte arbeiteten während aller Versuche genau und einwandfrei. Nach einer weiteren Stunde wurde die Cimetidin-Infusion wieder durch 0,9 % NaCl-Lösung ersetzt und auf der Kurve der Zeitpunkt gekennzeichnet. Mit Ablauf der dritten Stunde wurde der Versuch beendet.

2.3.2.2. Stimulationsbedingungen für Probanden

Frühestens zwei Tage nach dem Versuch unter basalen Bedingungen wurde die Untersuchung unter Stimulationsbedingungen durchgeführt. Bis zum Ablauf der ersten Stunde verlief der Versuch genau wie unter Basalbedingungen. Zusätzlich zu der bereits eine Stunde laufenden 0,9 %igen NaCl-

Lösung wurde nun jedoch eine zweite Infusion in der anderen Ellenbeuge mit Pentagastrin (Gastrodiagnost[®]) 1,5 µg/kg/h gelöst in 0,9 % NaCl angelegt, Infusionsgeschwindigkeit 30 ml/h. Gleichzeitig wurden die Proben des Magensaftes in 5 minuten-Portionen gesammelt, um den Output besser verfolgen zu können. In der ersten Stunde wurde die Sammlung des Aspirates in 15 minuten-Portionen durchgeführt, weil die Nüchternsekretion volumenmäßig geringer war. Darum mußte die Arbeitsweise des Gastromaten wie folgt geändert werden: 1,5 min. Aspiration, 1,5 min. Pause, 1 min. Aspiration und 1 min. Entleerung. Dieser Rhythmus wurde bis Versuchsende beibehalten. Nach Sammlung von zwölf Portionen Magensaft (= eine Stunde) unter maximaler Stimulation wurde die erste Infusion von reinem Kochsalz durch 100 mg Cimetidin ad 30 ml 0,9 % NaCl bei einer Infusionsgeschwindigkeit von weiterhin 30 ml/h für eine Stunde ersetzt. Die Pentagastrin-Infusion lief währenddessen weiter bis Versuchsende. An diese Phase schloß sich die Infusion von abermals Kochsalzlösung in der vierten Stunde an, nach deren Ablauf der Versuch beendet wurde.

2.3.2.3. Basalbedingungen für Ulcus-duodeni-Patienten

Die Untersuchung unter basalen Bedingungen verlief für die Patienten in genau der gleichen Weise, wie dies unter 2.3.2.1. für die gesunden Versuchspersonen beschrieben wurde.

2.3.2.4. Stimulationsbedingungen für Ulcus-duodeni-Patienten

Frühestens nach zwei Tagen wurde der Versuch für die Pa-

tienten unter Stimulationsbedingungen, wie sie unter 2.3.2.2. dargestellt wurden, durchgeführt.

2.3.3. Analytische Methoden

2.3.3.1. Aziditätsbestimmung

Von jeder Fraktion aspirierten Magensaftes wurden jeweils 10 ml in einen Meßzylinder gegeben und mit 0,1 N NaOH bis zum Umschlagspunkt des Phenolrotes (pH 7,0-7,4) titriert. Das Ergebnis wurde in mval/l umgerechnet. Zur Outputbestimmung ist die Säurekonzentration mit dem gewonnenen Volumen von Magensaft malzunehmen. Nach Bestimmung des Phenolrot-Korrekturfaktors (siehe 2.3.3.3.) wurde der korrigierte Output schließlich in mval/15 min. bzw. mval/5 min. angegeben.

2.3.3.2. Pepsinaktivitätsbestimmung

Die Pepsinaktivität wurde nach einer Methode bestimmt, welche auf der Tatsache beruht, daß Pepsin aus Hämoglobin Tyrosin abspaltet (5, 84). Das freigesetzte Tyrosin kann spektralphotometrisch nachgewiesen werden. Hierzu wurde zuerst eine Tyrosin-Standardlösung hergestellt und aus der Extinktion verschiedener Mengen von Tyrosin (0,2-1,0 μmol) eine Eichkurve (Abb. 5) erstellt. Nun wurden 5 ml frisch zentrifugierte Hämoglobin-Lösung (2,0 g Hb in 0,06 N HCl ad 100 ml) mit 0,99 ml 0,01 N HCl angesäuert und bei 25°C im Wasserbad inkubiert. Hierauf wurden 10 μl Magensaft einer

15minuten-Portion dazugegeben. Nach genau zehn Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml 5 % Trichloressigsäure gestoppt und der entstehende Niederschlag abzentrifugiert. Zu 5 ml des Überstandes wurden dann 10 ml 0,5 N NaOH und schließlich unter ständigem Schütteln 3 ml Phenol-Reagenz (Folin-Ciocalteus), welches vorher 1:2 mit Aqua bidest. verdünnt wurde, gegeben. Nach zehn Minuten konnte bei 578 nm die Extinktion gegen den entsprechenden Leerwert (TCA wurde hier bereits vor Inkubation zur Hb-Lösung hinzugefügt) gemessen werden. Anhand der Eichkurve konnte nun μmol Tyrosin/0,01 ml Magensaft bestimmt werden. Multipliziert mit Faktor 100 und dem aspirierten Volumen einer Viertelstunde erhielt man den Pepsinoutput in 15 Minuten. Das Ergebnis wurde schließlich noch mit dem Phenolrot-Korrekturfaktor (2.3.3.3.) malgenommen. Hinzuzufügen ist noch, daß auch unter Stimulationsbedingungen in der zweiten bis vierten Stunde die Pepsinaktivität über 15 Minuten bestimmt wurde. Dies wurde dadurch bewerkstelligt, daß von den entsprechenden drei fünfminütigen Portionen ein dem Verhältnis des aspirierten Volumens adäquater Anteil in ein gesondertes Reagenzglas pipettiert wurde. Hieraus wurde schließlich die Pepsinaktivität ermittelt und eine gesonderte Phenolrot-Bestimmung mit eigenem Korrekturfaktor durchgeführt.

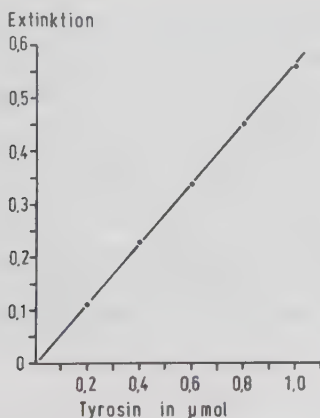


Abb. 5: Tyrosin-Eichkurve

2.3.3.3. Phenolrot-Bestimmung

Eine Phenolrot-Lösung wurde während des gesamten Versuches mit der konstanten Geschwindigkeit von 60 ml/h über einen Polyvinylkatheter instilliert. Aus der Menge zurückgewonnenen Phenolrotes kann auf etwaige Verluste von Magensaft durch den Pylorus ins Duodenum rückgeschlossen werden, da Phenolrot als eine nicht absorbierbare Markersubstanz gilt (38, 55, 90).

Zur Bestimmung wurde folgendermaßen vorgegangen:

0,5 ml Magensaft einer jeden Probe wurden mit 5,5 ml Aqua bidest. verdünnt und dazu 1,0 ml Boratpuffer (61,83 g Borsäure mit 1 N NaOH auf pH 9,2 eingestellt und mit A.bidest. auf 1000 ml aufgefüllt) gegeben (89). Beim Standard wurde anstelle des Magensaftes Phenolrot-Lösung verwendet. Anschließend wurden die Extinktionen jeder Fraktion bei den Wellenlängen 520, 560 und 600 nm gemessen. Hierauf wurde die durch Phenolrot bedingte Extinktion E_{Ph} nach der Formel

$$E_{Ph} = E_{560} - \frac{E_{520} + E_{600}}{2}$$

berechnet (4).

Die Menge instillierten Phenolrotes ist proportional dem Produkt aus $E_{Ph_i} \cdot V_i$ (Extinktion instillierten Phenolrotes mal instilliertem Volumen). Durch den sezernierten Magensaft wird die Konzentration von Phenolrot vermindert, was sich in einer Abnahme der Extinktion einer Probe ausdrückt. Theoretisch müßte nun, da Phenolrot nicht absorbiert wird, die Menge hineingegebenen Phenolrotes gleich der Menge aspirierten Phenolrotes sein. In Wirklichkeit ist es aber kaum zu verhindern, daß ein Teil des Phenolrotes und des Magensaftes in den Zwölffingerdarm abgehen. Es gilt $E_{Ph_i} \cdot V_i = E_{Ph_a} \cdot V_{korr.}$ wobei $V_{korr.}$ die gesamte Flüssigkeitsmenge angibt, in der die

Menge instillierten Phenolrotes nunmehr gelöst ist und die sich von dem wirklich aspirierten Volumen $V_{asp.}$ durch den Korrekturfaktor k unterscheidet: $V_{kor.} = k \cdot V_{asp.}$. In die vorherige Gleichung eingesetzt ergibt sich:

$$E_{Ph_i} \cdot V_i = E_{Ph_a} \cdot k \cdot V_{asp.}$$

oder

$$k = \frac{E_{Ph_i} \cdot V_i}{E_{Ph_a} \cdot V_{asp.}}$$

Mit diesem Korrekturfaktor k wurden sowohl Säure- wie auch Pepsinoutput zur Berechnung der tatsächlichen Ausstoßraten multipliziert.

2.4. Statistische Analyse

Mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Tests wurden alle Stichproben daraufhin geprüft, ob sie aus einer normalverteilten Grundgesamtheit stammen. Als Statistiken wurden dann das arithmetische Mittel bzw. der Median sowie die untere und obere 95 %-Vertrauensgrenze angegeben. Bei Normalverteilung wurde mit Hilfe der zweifachen Varianzanalyse ohne Wechselwirkung festgestellt, ob Unterschiede zwischen Zeitmeßreihen zu erwarten waren. In diesem Falle zeigte der anschließende Tukey-Test, zwischen welchen Testreihen signifikante Unterschiede vorlagen. Als signifikant wurden Unterschiede von $p \leq 5\%$ angesehen. Stammten die Stichproben aus nicht-normalverteilten Populationen, wurde die zweifache Varianzanalyse durch den Friedman-Test ersetzt und anstelle des Tukey-Tests der Wilcoxon-Wilcox-Test durchgeführt (88).

2.5. Reagentien und Geräte

2.5.1. Reagentien

Cimetidin	Smith, Kline & French Labs. Ltd., Welwyn Garden City
Gingicain [®] -M-Spray	Hoechst AG, Frankfurt/M.
Gelatine pulverisiert	Apotheke der klinischen Uni- versitätsanstalten
Graphit pulverisiert	Apotheke der klinischen Uni- versitätsanstalten
Hämoglobin vom Rind	Serva Feinbiochemica GmbH & Co., Heidelberg
NaCl 0,9 %	Pfrimmer & Co., Erlangen
NaOH 0,1 N, 0,5 N, 1 N	Merck AG, Darmstadt
Titrisol	
Pentagastrin (Gastro- diagnost [®])	Merck AG, Darmstadt
Phenolreagenz "Folin- Ciocalteus"	Merck AG, Darmstadt
Phenolrot, Phenol- sulphthalein-Lösung	Serva GmbH, Heidelberg
Salzsäure HCl 0,01 N	Merck AG, Darmstadt
Trichloressigsäure p.a.	Merck AG, Darmstadt
L(-)-Tyrosin für biochem. Zwecke	Merck AG, Darmstadt

2.5.2. Geräte

Biomat	Oehler & Braun, Stuttgart
Dauerinfusionsgerät Per- fusor 71102	Braun, Melsungen
Fluvograph	Hartmann & Braun AG, Frank- furt/M.
Gastromat	Oehler & Braun, Stuttgart
Glaspipetten 1,0; 3; 5 u. 10 ml	
Magensonde 6 mm Ø	W. Rüschi, Waiblingen
Mech. Pipetten Eppendorf 10, 500 u. 1000 µl	Netheler & Hinz, Hamburg
Photometer Beckman	Beckman, München
Photometer Eppendorf	Netheler & Hinz, Hamburg
Thermosonde	nach Prof. Demling, in der Med. Univ.-Klinik Erlangen von Ing. Seuberth hergestellt
Waage (0 - 200 g), An- zeigegenauigkeit bis 0,1 mg	Sartorius-Werke GmbH, Göt- tingen
Waage (0 - 1000 g), An- zeigegenauigkeit bis 10 mg	Sartorius-Werke GmbH, Göt- tingen
Wasserbad	Köttermann, Hänigsen
Zentrifuge Typ UJ 3	Martin Christ, Osterode/Harz

3. ERGEBNISSE

Bei den Ergebnissen wurde als Basalwert jeweils nur der Betrag der letzten Viertelstundenportion der Basalstunde unmittelbar vor der alleinigen Cimetidin-Gabe bzw. Stimulation mit Pentagastrin angegeben und mit den darauffolgenden Fraktionen verglichen. Unter Stimulationsbedingungen wurde jeweils die letzte 5 Minuten-Portion der ersten reinen Pentagastrin-Phase mit den darauffolgenden Proben auf statistische signifikante Unterschiede hin verglichen.

+ bedeutet $p < 0,05$; † $p < 0,01$.

3.1. Wirkung von Cimetidin auf Magensekretion und Magenschleimhautdurchblutung gesunder Probanden unter Basalbedingungen

Wie Abb. 6 zeigt, reduziert die intravenöse Gabe von Cimetidin den basalen Magensäureoutput signifikant ($p < 0,01$), die Hauptwirkung stellt sich jedoch erst in der Post-Cimetidin-Phase ein und führt bei den meisten Probanden bis zur Anazidität. Die Hemmwirkung besteht noch für länger als eine Stunde nach Absetzung der Cimetidin-Infusion.

Ganz ähnlich verhält es sich mit der Pepsinsekretion, die auch bis zum Ende des Versuches signifikant ($p < 0,01$) inhibiert wird.

Bei der Schleimhautdurchblutung läßt sich weder ein Abfall noch eine Steigerung nachweisen. Sie bleibt während des gesamten Versuches praktisch konstant.

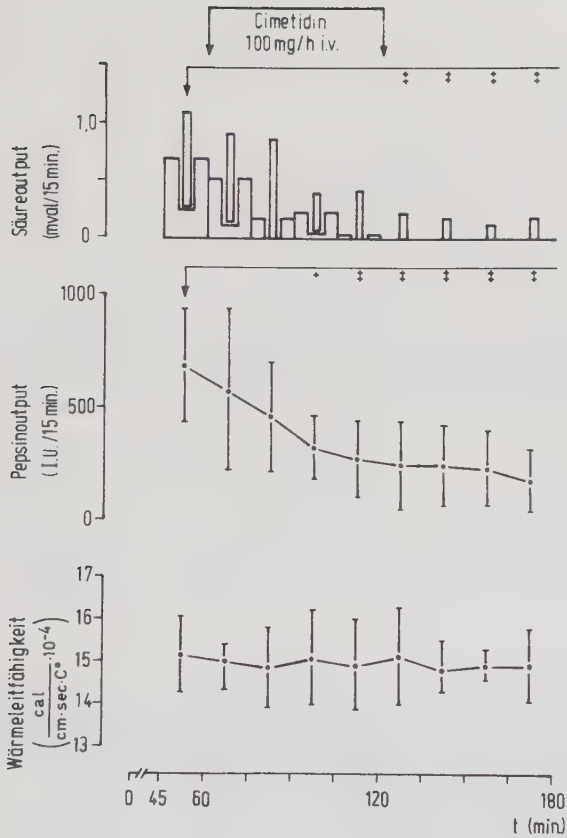


Abb. 6: Säureoutput, Pepsinoutput und Magen-schleimhautdurchblutung gesunder Pro-banden unter Basalbedingungen.

3.2. Wirkung von Cimetidin auf Magensekretion und Magenschleimhautdurchblutung gesunder Probanden unter Stimulationsbedingungen

Die Stimulation mit Pentagastrin ergibt einen signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg des Säureoutputs mit einem Maximum nach etwa einer Dreiviertelstunde (Abb. 7). Die zusätzliche Infusion von Cimetidin in der darauffolgenden Stunde führt gegen Ende dieser Stunde zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Abfall der Säuresekretion, der sich bis kurz vor Ende der einstündigen Post-Cimetidin-Phase nachweisen läßt. Vergleichbares gilt für den Pepsinoutput. Dem signifikanten Anstieg unter Pentagastrin folgt unter Cimetidin eine signifikante Abnahme, die bis in die Post-Cimetidin-Phase reicht und gegenüber dem Basalwert nicht mehr unterschiedlich ist. Die Magenschleimhautdurchblutung läßt sich durch Pentagastrin mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ steigern, was sich bereits nach fünf Minuten für die folgende Stunde zeigt. Unter Cimetidin ergibt sich eine signifikante ($p < 0,01$) Abnahme etwa von der Mitte dieser Stunde bis Mitte der Post-Cimetidin-Phase. Gegen Ende des Versuches ist ein leichter Trend zum Durchblutungsanstieg erkennbar.

3.3. Wirkung von Cimetidin auf Magensekretion und Magenschleimhautdurchblutung von Ulcus-duodeni-Patienten unter Basalbedingungen

Die Cimetidin-Gabe unter basalen Bedingungen vermag bei den Patienten mit einem Ulcus duodeni den Magensäureoutput bis fast auf Nullwerte zu drosseln (Abb. 8). Die Signifikanz von $p < 0,01$ tritt jedoch erst am Anfang der Post-Cimetidin-Phase auf. Eine Magensäuresekretionshemmung mit $p < 0,05$ besteht bis Untersuchungsende.

Der Pepsinoutput ist bereits gegen Ende der Stunde mit der Cimetidin-Infusion signifikant ($p \leq 0,01$) erniedrigt, die Wirkung hält aber nicht ganz bis zum Schluß des Versuches an. Während der ganzen Zeit hat sich keine statistisch faßbare Änderung der Magenschleimhautdurchblutung gezeigt.

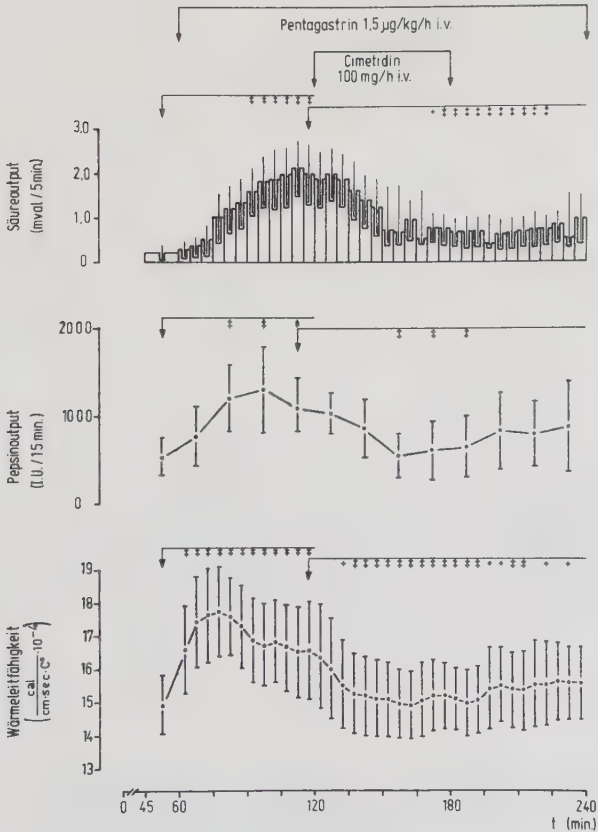


Abb. 7: Säureoutput, Pepsinoutput und Magenschleimhautdurchblutung gesunder Probanden unter Stimulationsbedingungen.

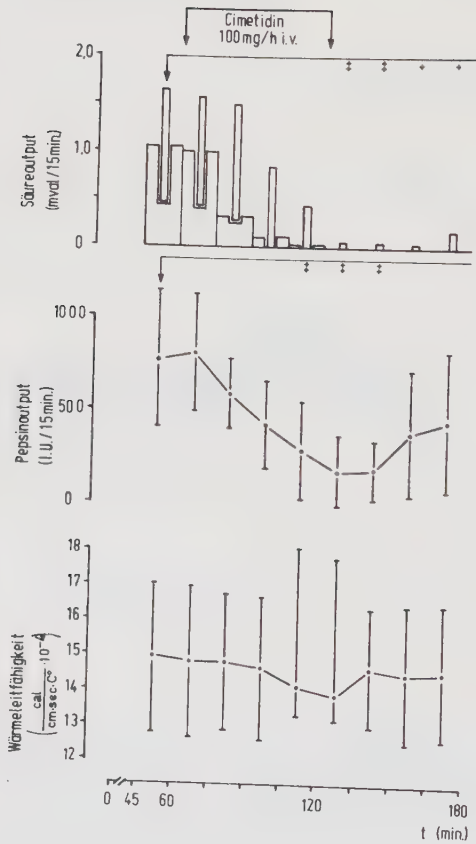


Abb. 8: Säureoutput, Pepsinoutput und Magenschleimhautdurchblutung von Ulcus-duodeni-Patienten unter Basalbedingungen.

3.4. Wirkung von Cimetidin auf Magensekretion und Magenschleimhautdurchblutung von Ulcus-duodeni-Patienten unter Stimulationsbedingungen

Die Pentagastrin-Stimulation führt etwa nach Ablauf einer halben Stunde zu einer signifikanten ($p < 0,01$) Steigerung des Säureoutputs (Abb. 9). Bereits ca. zehn Minuten nach Anlegen der Cimetidin-Infusion zeigt sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Abfall der Säuresekretion, die etwa mit Sistieren der Cimetidin-Gabe ein Minimum ähnlich den Verhältnissen in der Basalphase aufweist. Diese Hemmung hält bis zum Untersuchungsende an.

Der Pentagastrin-induzierte signifikante ($p < 0,01$) Anstieg des Pepsinoutputs wird durch Cimetidin-Gabe signifikant ($p < 0,01$) bis gegen Mitte der Post-Cimetidin-Phase gehemmt. In der letzten halben Stunde ist wieder eine Steigerung zu verzeichnen.

Die Schleimhautdurchblutung läßt sich nur in der ersten halben Stunde durch Pentagastrin signifikant ($p < 0,01$) erhöhen. Das in der zweiten halben Stunde erreichte Plateau weist gegenüber der Basalphase keinen signifikanten Unterschied mehr auf. Unter Cimetidin ist ein signifikanter ($p < 0,01$ bis $p < 0,05$) Abfall bis auf etwa Basaldurchblutung für eine halbe Stunde beim Übergang der Cimetidin- in die Post-Cimetidin-Phase festzustellen. Gegen Untersuchungsende ist eine Tendenz zum Durchblutungsanstieg erkennbar.

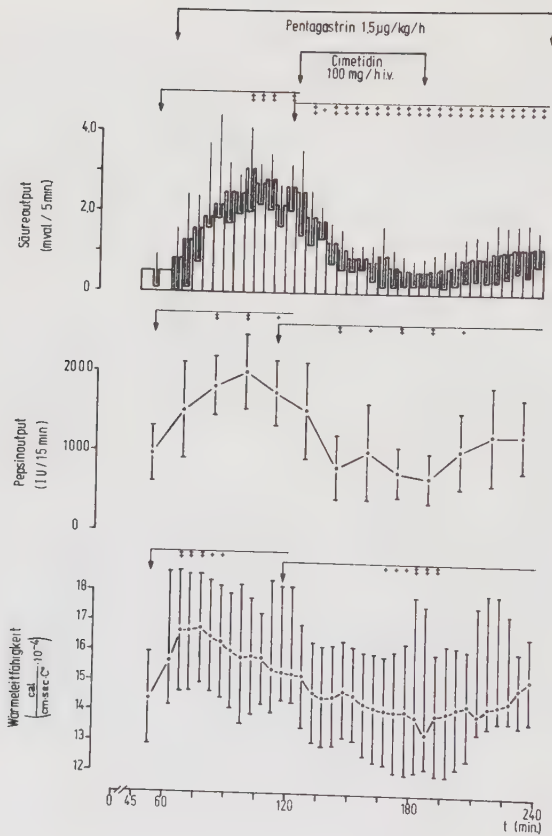


Abb. 9: Säureoutput, Pepsinoutput und Magenschleimhautdurchblutung von Ulcus-duodeni-Patienten unter Stimulationsbedingungen.

4. DISKUSSION

Bei der Messung der Magenschleimhautdurchblutung wurde die Methode der Thermosonde (35) verwendet, weil die Methode der Aminopyrin-Clearance, die auf dem Prinzip beruht, daß eine schwache Base wie Aminopyrin bei Plasma-pH wenig ionisiert die Lipoidmembran der Magenschleimhaut passieren, bei sauerem pH des Magens jedoch ionisiert wird und damit im Lumen bleiben muß (59), beim Menschen wegen der Knochenmarkstoxizität des Aminopyrin nicht angewendet werden kann. Die Verwendung von radioaktiv markiertem ^{14}C -Aminopyrin, was geringere Aminopyrin-Dosen ermöglichen würde (94), ist aus Strahlenschutzgründen auch nicht einsetzbar. Ferner ergab es sich, daß die Cimetidin-Infusion unter Basalbedingungen bei mehreren Personen zur Anazidität führte und die Methode der Aminopyrin-Clearance nur noch anwendbar gewesen wäre, wenn die Instillation einer HCl-Lösung für einen pH-Gradienten gesorgt hätte (87). Ein Vergleich zwischen der Thermistortechnik -einem der Thermosonde sehr ähnlichen Prinzip, bei dem anstelle von Thermoelementen Thermistoren (NTC-Widerstände = Heißleiter mit negativem Temperaturkoeffizienten) verwendet werden- und der Krypton-Clearance bei zehn Tieren unter Verwendung verschiedener Stimuli zeigt eine sehr gute qualitative Übereinstimmung (10). Es ist nicht anzunehmen, daß der auf die Schleimhaut ausgeübte Sog die normale Durchblutung verändert. Hiergegen sprechen die hohe Wärmeleitzahl, welche eine gute Durchströmung der Magenschleimhaut anzeigt, und die spontanrhythmischen Schwankungen, die nicht in einem mechanisch beeinträchtigten Gefäßgebiet zu erwarten sind (35), und die spontane Durchblutungssteigerung auf Pentagastrin hin. Nachteile der Wärmeleitmessung sind, daß die Messungen in der Umgebung einer umschriebenen Fläche der Schleimhaut (Radius 4-5 mm) (36) ausgeführt werden und nur Änderungen

der Durchblutung, aber keine quantitativen Bestimmungen möglich sind. Vorteile dieser Methode sind neben der Tatsache, daß sie beim Menschen angewandt werden kann, daß kontinuierliche Messungen über eine lange Zeitspanne ausgeführt und auch flüchtige Veränderungen der Durchblutung entdeckt werden können (61).

Die Magensekretaspiration wurde nach der allgemein üblichen Methode mittels eines dafür konstruierten Gastromaten durchgeführt (76). Durch Röntgenkontrolle der Position der Sonde und Fixierung derselben im Mundwinkel war ein Durchtritt durch den Pylorus praktisch ausgeschlossen. Die Stimulation der Magensäuresekretion wurde mit Pentagastrin durchgeführt. Die Infusion des Pentapeptids in einer Dosis von 1,5 µg/kg/h scheint eine sehr reproduzierbare und sichere Art der Stimulation zu sein, die eine anhaltende und hohe Magensekretion bei Gesunden und Ulcus-duodeni-Patienten ergibt. Der Infusionstest mit dem Pentapeptid hat einen gewissen Vorteil gegenüber der Histamin-Stimulation insoweit, als er sicher und meist vollkommen frei von Nebenwirkungen ist (62). Diese Dosis ruft eine maximale Salzsäure-Antwort selbst bei einer Mukosa mit Gastritis hervor (11). Die mittleren maximalen Säureoutputs lassen sich selbst durch 6,0 und 12,0 µg/kg/h Pentagastrin nicht signifikant weitersteigern. Die mittleren maximalen Pepsinoutputs werden bereits mit 0,15 µg/kg/h Pentagastrin erreicht, größere Dosen resultieren nicht in einer Hemmung der Pepsinsekretion (7).

Die Ergebnisse unter Basalbedingungen zeigen bei Gesunden wie bei Ulcus-duodeni-Patienten, daß die Cimetidin-Gabe den Magensäure- wie auch den Pepsinoutput wirkungsvoll hemmt, was in Einklang mit den eingangs zitierten Arbeiten steht. Die Magenschleimhautdurchblutung wird hierbei jedoch nicht verändert. Aufgrund dieses Befundes ist es unwahrscheinlich, daß die Cimetidin-bedingte Hemmung der Magensekretion unter Basalbedingungen kausal auf eine Durch-

blutungsdrösselung zurückzuführen ist.

Unter Stimulationsbedingungen mit Pentagastrin ergibt sich bei beiden untersuchten Personengruppen ein Durchblutungsanstieg mit einer begleitenden Zunahme der Menge von sezernierter Säure und Pepsin. Bei beiden Gruppen läßt sich unter Olmetidin-Gabe ein etwa paralleler Rückgang von Säure- und Pepsinoutput und Magenschleimhautdurchblutung nachweisen. Ob diese eher primär oder sekundär vermindert wird, läßt sich mit der Methode der Wärmeleitmessung nicht entscheiden. Vergleichbare Experimente mit Hunden ergaben, daß der H_2 -Rezeptor-Antagonist Metiamid das Verhältnis der Aminopyrin-Konzentration im Magensaft und im Blutplasma nicht signifikant verändert, was zeigt, daß die stetige Annahme der Magenschleimhautdurchblutung sekundär zur Hemmung der Magensekretion ist (64). Das Verhältnis von Aminopyrin-Konzentration im Magensaft und im Blutplasma kann interpretiert werden als die Zahl von Volumeneinheiten von Blut, die während der Bildung von einer Volumeneinheit von Sekret unter den gegebenen Bedingungen durch die Mucosa geflossen ist. Ein Jones & zeigt deshalb, daß der Blutfluß unverhältnismäßig hoch in Beziehung zur Sekretion ist (58). Wenn das Verhältnis nicht abnimmt, ist es wahrscheinlicher, daß die Sekretionshemmung aufgrund eines primär antisekretorischen Effektes auf die Parietalzellen erfolgt (67). Man muß vorsichtig sein zu schließen, daß "Änderung der Sekretionsaktivität eine entsprechende Veränderung in der lokalen Blutversorgung verursacht". Es ist durchaus möglich, daß Sekretionsstimulation immer von einem Anstieg der Schleimhautdurchblutung begleitet wird aber Sekretionshemmung bei normalem oder gesteigertem lokalem Blutfluß auftreten kann (49).

Ulzera entstehen bekanntlich, wenn das normale Gleichgewicht zwischen aggressiven Kräften und Schutzfunktionen, zu denen eine intakte Blutversorgung und die Qualität und Menge des Magenschleimes zählen, der gastroduodenalen Schleimhaut zerstört wird (37). Die vorgelegten Untersuchungsbe-

funde machen unwahrscheinlich, daß Cimetidin primär durch Minderung der Magenschleimhautdurchblutung wirkt. Wohl aber ist Cimetidin imstande, die Aggressoren Salzsäure und Pepsin in ihrer Sekretion wirkungsvoll zu drosseln. Aufgrund dieser Eigenschaften ist Cimetidin, neuerdings als Tagamet[®] im Handel, therapeutisch einsetzbar.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei neun gesunden Probanden und sechs Ulcus-duodeni-Patienten wurden gleichzeitige Messungen von Magensäure- und Pepsinsekretion (konventionelle Aspirationstechnik) und der Magenschleimhautdurchblutung (Thermosonde und Fluvograph) unter Basal- und Stimulationsbedingungen (Pentagastrin 1,5 µg/kg/h i.v.) vorgenommen. Cimetidin (100 mg/h i.v.) wurde jeweils während der zweiten Stunde unter Basal- bzw. Pentagastrin-Bedingungen infundiert. Sowohl bei Gesunden wie Patienten mit Duodenalulzera verminderte Cimetidin die basale Magensäuresekretion auf nahezu Nullwerte und reduzierte die Pepsinsekretion ebenfalls deutlich ($p < 0,01$), während die Mikrozirkulation fast unbeeinflusst blieb. Unter Pentagastrin-Stimulation bewirkte die Verabreichung von Cimetidin eine parallele Abnahme von Säure- und Pepsinoutput und Durchblutung. Demnach ist es sehr unwahrscheinlich, daß unter Basalbedingungen die Mikrozirkulation kausal in den Wirkungsmodus des Cimetidin einbezogen ist. Die Änderungen der Magenschleimhautdurchblutung unter Stimulationsbedingungen scheinen ebenfalls nicht primär auf die Wirkung des Cimetidin zurückzugehen.

6. DANK

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. L. Demling für die freundliche Überlassung der Laboreinrichtungen der Klinik. Herzlichen Dank Herrn Prof. Dr. W. Domschke für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung bei dieser Arbeit. Nicht unerwähnt bleiben dürfen die MTAs Frau Meißner und Frl. Hoffmann, die mich in die Bestimmungsmethoden eingewiesen haben. Großer Dank gebührt auch Herrn Dipl.-Phys. Neuwirth für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Nicht zuletzt ist herauszustellen, daß die Arbeit durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, finanziell unterstützt wurde.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aadland, E., Berstad, A., Semb, L.S.: Effect of cimetidine on pentagastrin-stimulated gastric secretion in healthy man. Scand.J.Gastroent. 12 (1977), 501-506.
2. Aadland, E., Berstad, A.: Effects of intravenous cimetidine on gastric secretion in response to intravenous histamine and pentagastrin in man. Scand.J.Gastroent. 12 (1977), 117.
3. Adam, H.M., Card, W.I., Riddell, M.J., Roberts, M., Strong, J.A., Wolf, B.: Dose-response curves for effect of histamine on acid secretion in man. Brit.J. Pharmacol. 9 (1954), 329-334.
4. Allen, W.M.: A simple method for analyzing complicated absorption curves, of use in the colorimetric determination of urinary steroids. J. clin.Endocr.10 (1950), 71-83.
5. Anson, M.L.: The estimation of pepsin, trypsin, papain, and cathepsin with hemoglobin. J.gen.Physiol. 22 (1938), 79-89.
6. Ash, A.S.F., Schild, H.O.: Receptors mediating some actions of histamine. Brit.J.Pharmacol. 27 (1966), 427-428.
7. Aubrey, D.A., Forrest, P.M.: Effects of histamine acid phosphate and pentagastrin on gastric secretion in normal human subjects. Gut 11 (1970), 395-404.
8. Bardhan, K.D.: Cimetidine withdrawal. Lancet 1 (1977), 365-366.

9. Bateson, M.C., Browning, M.C.K., Maconnachie, A.: Galactorrhoea with cimetidine. *Lancet* 2 (1977), 247-248.
10. Bell, P.R.F., Shelley, T.: Gastric mucosal blood flow and acid secretion in conscious animals measured by heat clearance. *Amer.J.Dig.Dis.* 13 (1968), 685-696.
11. Berstad, A., Myren, J.: Effect of graded doses of pentagastrin in patients with and without gastritis. *Gut* 11 (1970), 299-302.
12. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R., Parsons, M.E.: Definition and antagonism of histamine- H_2 -receptors. *Nature (Lond.)* 236 (1972), 385-390.
13. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Emmett, J.C., Ganellin, C.R., Hesselbo, T., Parsons, M.E., Wyllie, J.H.: Metiamide - an orally active histamine H_2 -receptor antagonist. *Agents and Actions* 3 (1973), 133-137.
14. Blackwood, W.S., Maudgal, D.P., Pickard, R.G., Lawrence, D., Northfield, T.C.: Cimetidine in duodenal ulcer. Controlled trial. *Lancet* 2 (1976), 174-176.
15. Blackwood, W.S., Maudgal, D.P., Northfield, T.C.: Prevention of relapse of duodenal ulcer by bedtime cimetidine. A double-blind clinical trial. *Gut* 18 (1977), A 420.
16. Bodemar, G., Walan, A.: Cimetidine and active duodenal and prepyloric ulcers. *Scand.J.Gastroent.* 11, Suppl. 42 (1976), 155-157.
17. Bodemar, G., Walan, A.: Cimetidine in the treatment of active duodenal and prepyloric ulcers. *Lancet* 2 (1976), 163-164.

18. Bodemar, G., Norlander, B., Fransson, L., Walan, A.:
The bioavailability of cimetidine in patients with
peptic ulcer disease before and during cimetidine treat-
ment. Scand.J.Gastroent.12, Suppl. 45 (1977), 10.
19. Bodemar, G., Norlander, B., Fransson, L., Walan, A.:
The influence of a meal and antacids on cimetidine ab-
sorption in patients with peptic ulcer disease. Scand.
J. Gastroent. 12, Suppl. 45 (1977), 12.
20. Brimblecombe, R.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.J.,
Emmett, J.C., Ganellin, C.R., Parsons, M.E.: Cimetidine - a nonthiourea H_2 -receptor antagonist. J.int.med.
Res. 3 (1975), 86-92.
21. Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. De Gruyter, Berlin, 3. Auflage 1973, 351.
22. Burland, W.L., Duncan, W.A.M., Hesselbo, T., Mills, J.G., Sharpe, P.C., Haggie, S.J., Wyllie, J.H.: Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H_2 -receptor antagonist, in healthy man. Brit.J.Clin. Pharmacol. 2 (1975), 481-486.
23. Burland, W.L., Sharpe, P.C., Colin-Jones, D.G., Turnbull, P.R.G., Bowskill, P.: Reversal of metiamide-induced agranulozytosis during treatment with cimetidine. Lancet 2 (1975), 1085.
24. Burland, W.L., Mills, J.G., Sharpe, P.C., Horton, M.A., Mollin, D.L.: The effect of cimetidine on pentagastrin-stimulated intrinsic factor secretion in healthy man. Gut 17 (1976), 830.
25. Cano, R., Isenberg, J.I., Grossman, M.I.: Cimetidine inhibits caffeine-stimulated gastric acid secretion in

- man. *Gastroenterology* 70 (1976), 1055-1057.
26. Carmichael, H.A., Nelson, L.M., Russell, R.I.: Cimetidine and prostaglandins: evidence for different modes of action on the gastric mucosa. *Gut* 18 (1977), A 404.
 27. Carter, D.C., Forrest, J.A.H., Logan, R.A., Ansell, I., Lidgard, G., Heading, R.C., Shearman, D.J.C.: Effect of the histamine H₂-receptor antagonist, cimetidine, on gastric secretion and serum gastrin during insulin infusion in man. *Scand.J.Gastroent.* 11 (1976), 565-570.
 28. Ciclitira, P.J., Machell, R.J., Farthing, M.J., Dick, A.P., Hunter, J.O.: Experience with cimetidine in the treatment of gastric ulceration. *Gut* 18 (1977), A 419-420.
 29. Code, C.F.: Histamine and gastric secretion; a later look 1955-1965. *Fed. Proc.* 24 (1965), 1311-1321.
 30. Daubresse, J.C., Meunier, J.C., Ligny, G.: Plasma-prolactin and cimetidine. *Lancet* 1 (1978), 99.
 31. Davenport, H.W.: Physiological parameters of the gastric mucosal barrier. *Amer.J.Dig.Dis.* 21 (1976), 141-143.
 32. Deering, T.B., Malagelada, J.-R.: Comparison of an H₂-receptor antagonist and a neutralizing antacid on postprandial acid delivery into the duodenum in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 73 (1977), 11-14.
 33. Delaney, J.C., Ravey, M.: Cimetidine and mental confusion. *Lancet* 2 (1977), 512.
 34. Delle Fave, G.F., Tamburrano, G., Magistris, L.de, Natoli, C., Santoro, M.L., Carratu, R., Torsoli, A.: Gynaecomastia with cimetidine. *Lancet* 1 (1977), 1319.

35. Demling, L., Wachsmann, F.: Neue Methode zur Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 944-946.
36. Demling, L., Ottenjann, R., Wachsmann, F.: Method for measurement of blood flow and acidity in the human stomach. Amer. J. Dig. Dis. 9 (1964), 517-524.
37. Demling, L.: Peptisches Ulkus. In Demling, L.: Klinische Gastroenterologie, Bd.I. Thieme, Stuttgart, 1973, 202.
38. Domschke, S., Demling, J., Domschke, W., Hacker, J., Classen, M., Demling, L.: Gastric nonabsorbable indicators in man: A comparison of phenol red and polyethylene-¹⁴C glycol. Scand.J. Gastroent. 8 (1973), 17-19.
39. Domschke, W., Domschke, S.: Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten. Physiologische und klinische Aspekte. Fortschr. Med. 94 (1976), 1082-1084.
40. Domschke, W., Domschke, S., Lux, G., Belohlavek, D., Neidhardt, B., Demling, L.: Wirksame Cimetidin-Therapie beim Ulcus duodeni. Ergebnisse einer Doppelblindstudie. Dtsch.med.Wschr. 101 (1976), 1752-1755.
41. Domschke, W., Domschke, S., Demling, L.: Behandlung des Ulcus pepticum mit Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten. Fortschr.Med. 95 (1977), 1899-1902.
42. Forrest, J.A.H., Shearman, D.J.C., Spence, R., Celestin, L.P.: Neutropenia associated with metiamide. Lancet I (1975), 392-393.
43. Freeland, G.R., Higgs, R.H., Castell, D.O.: Lower esophageal sphincter response to oral administration of cimetidine in normal subjects. Gastroenterology 72 (1977), 28-30.

44. Galmiche, J.D., Colin, R., Al-Saati, M.N., Geffroy, Y.: Effect of cimetidine on pancreatic exocrine secretion. *Lancet* 1 (1977), 647-648.
45. Golenhofen, K., Hensel, H., Hildebrandt, G.: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik. Thieme, Stuttgart, 1963.
46. Grave, W., Nadorp, J.H.S.M., Rutten, J.J.M.H.: Cimetidine and renal failure. *Lancet* 2 (1977), 719-720.
47. Gray, G.R., Mackenzie, I., Smith, I.S., Hearn, J., Crean, G.P., Gillespie, G.: Healing of duodenal ulcer by oral cimetidine - a double-blind controlled clinical trial. *Gut* 17 (1976), 820.
48. Gray, G.R., Smith, I.S., Gillespie, G., Mackenzie, I.: Maintenance cimetidine in the control of duodenal ulcer symptoms. *Gut* 18 (1977), A 420.
49. Grim, E.: Discussion of "blood flow and secretion in the stomach". *Gastroenterology* 52 (1967), 421-422.
50. Grimson, T.A.: Reactions to cimetidine. *Lancet* 1 (1977), 858.
51. Gudmand-Høyer, E., Frost, F., Jensen, K.B., Krag, E., Rask-Madsen, J., Rahbek, I., Rune, S., Wulff, H.R.: A pragmatic trial of cimetidine in duodenal ulcer patients. *Scand. J. Gastroent.* 12 (1977), 611-613.
52. Haggie, S.J., Fermont, D.C., Wyllie, J.H.: Treatment of duodenal ulcer with cimetidine. *Lancet* 1 (1976), 983-984.
53. Hollander, D., Hossain, Zahur, Sufi, A.M.: Inhibition

- of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer patients by an H-2 histamine antagonist - cimetidine. A controlled double-blind investigation. *Amer.J.Dig.Dis.* 21 (1976), 361-365.
54. Hoskyns, B.L.: Cimetidine withdrawal. *Lancet* 1 (1977), 254-255.
55. Ivey, K.J., Schedl, H.P.: Gastric nonabsorbable indicators for studies in man. *Gastroenterology* 59 (1970), 234-239.
56. Ivey, K.J., Baskin, W., Jeffrey, G.: Effect of cimetidine on gastric potential difference in man. *Lancet* 2 (1975), 1072-1073.
57. Jacobson, E.D.: Gastric blood flow. *Amer.J.Dig.Dis.* 8 (1963), 577-586.
58. Jacobson, E.D., Linford, R.H., Grossman, M.I.: Gastric mucosal blood flow measured by aminopyrine clearance. *J.Clin. Invest.* 45 (1966), 1-13.
59. Jacobson, E.D., Swan, K.G., Grossman, M.I.: Blood flow and secretion in the stomach. *Gastroenterology* 52 (1967), 414-420.
60. Kenyon, G.S., Ansell, I.F., Carter, D.C.: Cimetidine and the gastric mucosal barrier. *Gut* 18 (1977), 631-635.
61. Koch, H.: Mucosal blood flow in the stomach. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 19 (1972), 305-308.
62. Konturek, S.J., Lankosz, J.: Pentapeptide infusion test. *Scand.J.Gastroent.* 2 (1967), 112-117.

63. Konturek, S.J.: Antagonism of histamine H₂-receptors and gastric secretion. *Scand.J.Gastroent.* 8 (1973), 687-689.
64. Konturek, S.J., Tasler, J., Obtulowicz, W., Rehfeld, J.F.: Effect of metiamide, a histamine H₂-receptor antagonist, on mucosal blood flow and serum gastrin level. *Gastroenterology* 66 (1974), 982-986.
65. Konturek, S.J.: Drug-induced inhibition of gastric secretion. *Scand.J.Gastroent.* 11, Suppl. 42 (1976), 101-111.
66. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*. Thieme, Stuttgart, 6. Auflage (1974), 40.
67. Lanciault, G., Jacobson, E.D.: The gastrointestinal circulation. *Gastroenterology* 71 (1976), 851-873.
68. Longstreth, G.F., Go, V.L.W., Malagelada, J.-R.: Postprandial gastric, pancreatic, and biliary response to histamine H₂-receptor antagonists in active duodenal ulcer. *Gastroenterology* 72 (1977), 9-13.
69. MacIntosh, F.C.: Histamine as a normal stimulant of gastric secretion. *Quart.J.exp.Physiol.* 28 (1938), 87-98.
70. Maslinski, S., Fempfel, J., Sewing, K.-F.: The effect of histamine H₂-receptor blockade on biosynthesis and degradation of histamine in the gastric mucosa. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 23 (1976), 76-77.
71. Mc Elligott, M.: Impaired creatinine clearance after cimetidine. *Lancet* 1 (1978), 99.

72. Menzies-Gow, N.: Cimetidine and mental confusion.
Lancet 2 (1977), 928.
73. Moberg, S., Carlberger, G., Gilljam, H., Befritz, R.:
The effect of cimetidine on meal-stimulated gastric
functions measured with a new method. Scand.J.Gastroent.
12 (1977), 145-148.
74. Nelson, P.G.: Cimetidine and mental confusion. Lancet 2
(1977), 928.
75. Osborne, D.H., Lennon, J., Henderson, M., Lidgard, G.,
Creel, R., Carter, D.C.: Effect of cimetidine on the
human lower oesophageal sphincter. Gut 18 (1977), 99-105.
76. Ottenjann, R.: Moderne Sekretionsanalysen des Magens.
Fortschr. Med. 86 (1968), 1087-1090.
77. Pounder, R.E., Williams, J.G., Russell, R.C.G., Misiewicz,
J.J., Milton-Thompson, G.J.: New histamine H_2 -receptor
antagonist inhibits food-stimulated gastric acid secre-
tion. Gut 16 (1975), 397.
78. Pounder, R.E., Williams, J.G., Misiewicz, J.J., Milton-
Thompson, G.J.: The 24-hour control of intragastric pH
by cimetidine, a new H_2 -receptor antagonist, in normal
subjects and in patients with duodenal ulcer. Gut 16
(1975), 831.
79. Pounder, R.E., Williams, J.G., Milton-Thompson, G.J.,
Misiewicz, J.J.: Effect of cimetidine on 24-hour intra-
gastric acidity in normal subjects. Gut 17 (1976), 133-
138.
80. Pounder, R.E., Williams, J.G., Russell, R.C.G., Milton-
Thompson, G.J., Misiewicz, J.J.: Inhibition of food-
stimulated gastric acid secretion by cimetidine. Gut 17
(1976), 161-168.

81. Pounder, R.E., Hunt, R.H., Vincent, S.H., Milton-Thompson, G.J., Misiewicz, J.J.: 24-hour intragastric acidity and nocturnal acid secretion in patients with duodenal ulcer during oral administration of cimetidine and atropine. Gut 18 (1977), 85-90.
82. Rahbek, I., Frost, F., Rune, S., Jensen, K.B., Gudmand-Hoyer, E., Krag, E., Rask Madsen, J., Wulff, H.R., Garbøl, J., Højlund, M., Jensen, K.G., Nissen, V.R.: A controlled trial of cimetidine in gastric ulcer disease. Scand.J. Gastroent. 12, Suppl. 45 (1977), 75.
83. Richardson, C.T. Walsh, J.H., Hicks, M.I.: The effect of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on meal stimulated acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 71 (1976), 19-23.
84. Rick, W., Fritsch, W.-P.: Pepsin. In: Bergmeyer, H.U. (Hrsg.), Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 962.
85. Robinson, T.J., Mulligan, T.P.: Cimetidine and mental confusion. Lancet 2 (1977), 719.
86. Rösch, W., Lux, G., Schittenhelm, W., Demling, L.: Stimulation of lower esophageal sphincter pressure (LESP) by cimetidine - A double-blind study. Acta Hepato-Gastroenterol. 23 (1976), 423-425.
87. Rudick, J., Lawrence Werther, J., Chapman, M.L., Dreiling, D.A., Janowitz, H.D.: Mucosal blood flow in canine antral and fundic pouches. Gastroenterology 60 (1971), 263-271.
88. Sachs, L.: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung, Methoden und Modelle. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 4. Auflage 1974.

89. Schedl, H.P., Clifton, J.A.: Small intestinal absorption of steroids. *Gastroenterology* 41 (1961), 491-499.
90. Schedl, H.P., Miller, D., White, D.: Use of polyethylene glycol and phenol red as unabsorbed indicators for intestinal absorption studies in man. *Gut* 7 (1966), 159-163.
91. Shepherd, D.M., Thjodleifsson, B., Turnbull, M.J., Wormsley, K.G.: Effect of metiamide on histamine metabolism in man. *Digestion* 11 (1974), 307-310.
92. Spence, R.W., Celestin, L.R., McCormick, D.A.: Effect on acid output of prolonged treatment with cimetidine in duodenal ulcer patients. *Gut* 17 (1976), 831.
93. Spence, R.W., Celestin, L.R., McCormick, P.: Effect of one year's treatment with cimetidine on parietal cell mass in duodenal ulcer patients. *Gut* 18 (1977), A 420.
94. Tague, L.L., Jacobson, E.D.: Radiometric aminopyrine clearance technic for determining gastric mucosal blood flow. *Gastroenterology* 68 (1975), A-138/995.
95. Taylor, R.H., Laidlow, J.M., Chapman, R.G., Colin-Jones, D.G., Golding, P.L., Hunt, R.H., Vincent, S.H., Milton-Thompson, G.J., Misiewicz, J.J.: Double-blind trial comparing cimetidine with carbenoxolone in the treatment of benign gastric ulcer. *Gut* 18 (1977), A 420.
96. Ufberg, M.H., Brooks, C.M., Bosonac, C.R., Kintzel, J.E.: Transient neutropenia in a patient receiving cimetidine. *Gastroenterology* 73 (1977), 635-638.
97. Watson, W.C., Kutty, P.K., Colcleugh, R.G.: Does Cimetidine cause ileus in the burned patient? *Lancet* 2 (1977), 720.

98. Wright, L.F., Hirschowitz, B.I.: Gastric acid secretion.
Amer. J.Dig.Dis. 21 (1976), 409-418.
99. Wyllie, J.H., Hesselbo, T., Black, J.W.: Effects in man
of histamine H₂-receptor blockade by burimamide.
Lancet 2 (1972), 1117-1120.

8. LEBENS LAUF

Ich wurde am 22. April 1954 als Sohn der Oberverwaltungs-
ratseheleute Erich und Anny Reim, geborenen Keller, in
Erlangen geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat
ich im September 1964 in das Humanistische Gymnasium Fri-
dericianum Erlangen über. Im Juni 1973 legte ich dort das
Abitur ab. Im Oktober 1973 nahm ich das Studium der Human-
medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-
Nürnberg auf. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im
August 1975, den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
im August 1976. Von November 1976 bis Juni 1978 war ich
mit der Anfertigung dieser Arbeit beschäftigt. Im August
1978 bestand ich den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung. Ich schloß das Medizinstudium mit Bestehen des
Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1979
ab.

